

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2783655号

(45) 発行日 平成10年(1998) 8 月 6 日

(24) 登録日 平成10年(1998) 5 月22日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F 1

C 0 7 C 259/10

C 0 7 C 259/10

A 6 1 K 31/165

ADN

A 6 1 K 31/165

ADN

A E D

A E D

請求項の数 3 (全 : )

(21) 出願番号 特願平2-172752

(22) 出願日 平成 2 年 (1990) 7 月 2 日

(65) 公開番号 特開平4-66562

(43) 公開日 平成 4 年 (1992) 3 月 2 日

審査請求日 平成 8 年 (1996) 7 月 30 日

(73) 特許権者 999999999

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町 1 丁目 6 番 7 号

(72) 発明者 羽屋 篤夫

東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 真鍋 健次

東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 加藤 喜風

東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社東京研究センター内

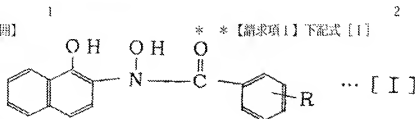
(74) 代理人 弁理士 前田 純博

審査官 坂崎 恵美子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロキサム酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】



式中、R は水素原子、1～3 個の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキルオキシ基、フェニル基、トリハロメチル基、またはハロゲン原子を表わす。

【請求項3】Rが水素原子、n-トリフルオロメチル基である請求項1記載のヒドロキシリボキサン酸誘導体。

【発明の詳細な説明】

<産業上の利用分野>

本発明はアラキドン酸カスケード代謝産物に起因する疾患を治療するための作用を有するヒドロキシリボキサン酸誘導体に関する。さらに詳しくは、5-リボキシゲナーゼまたは5-リボキシゲナーゼならびに12-リボキシゲナーゼを伴に阻害するヒドロキシリボキサン酸誘導体に関する。

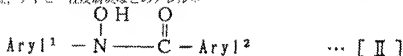
<従来の技術>

アラキドン酸は生体内においてリボキシゲナーゼの作用により、種々のロイコトリエン (LT) 類に変換される。これらのロイコトリエン類は種々の生理活性を有し、例えば5-リボキシゲナーゼの産生物であるLTB<sub>4</sub>は白血球の化学走性活性、浸潤、凝集、脱顆粒、スーパーオキシドアニオン産生、血管内皮への粘着亢進等に関与し、LTC<sub>4</sub>やLTD<sub>4</sub>は回腸、呼吸器系の平滑筋収縮、皮膚血管収縮、血管透過性亢進、降圧などの生理活性を示す (The Leukotrienes, A Biological Council Symposium, P.J. Piper, Raven Pres (New York))。現在、これらの種々の生理活性を示すロイコトリエン類は気管支喘息、鼻アレルギー、眼炎症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患や、浮腫、虚血性疾患、高血圧症、虚血性脳障害等の循環器系疾患の原因となることが知られている。一方、乾癬の病変中にLTB<sub>4</sub>が多量にみられることも最近の研究で明らかになっている。

一方、12-リボキシゲナーゼの産生物である12-HETEは血小板、好中球、肝臓、マクロファージ等で産生され、好中球、好酸球の化学走性活性、血小板凝集活性などを有している。また12-HETEの作用がLTB<sub>4</sub>拮抗剤で阻害されることから、12-HETEはLTB<sub>4</sub>のアゴニストとして作用することが指摘されており、事実12-HETEが炎症またはアレルギー性炎症、あるいは循環器系疾患にかかわりあっていると考えられている。特に乾癬の病変中にはLTB<sub>4</sub>以上に大量の12-HETEがみられる (Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 38, 215 (1989))。

また12-HETEと同じく12-リボキシゲナーゼの産生物である12-HPETEがクモ膜下出血後の脳血管攣縮の引き金になっているというデータ (第9回、日本炎症学会1988, 浅野ら) も得られている。

一方、本発明の化合物と類似の化合物すなわち式 [I]



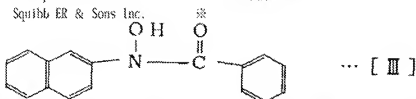
で表わされるヒドロキシリボキサン酸誘導体はいくつかの特許で知られており、以下に列挙した特許の一部に包括される化合物である。

特許番号	出願人
1) US 3821351	Kerr-McGee Corp.
2) DE 149836	Strumpf T
3) DE 3332633	Luitpold-W Chem Pha
4) US 4604407	Squibb ER & Sons Inc.

※ 5) EP 196184 Wellcome Found. Ltd.

即ち、1) は金属のキレート、2) は金属、3) は抗アレルギー剤、4) , 5) は5-リボキシゲナーゼの阻害剤の特許である。

本発明の上記式 [I] で表わされる化合物はこれらの特許に記載されておらず、また本発明者らが別途評価した下記式



で表わされる化合物は全くリボキシゲナーゼ阻害活性を示していなかった。

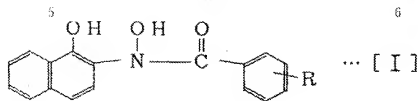
<発明の目的>

本発明者らは、リボキシゲナーゼにより産生されるケミカルメディエーターの生成を阻害する物質を提供することを目的として鋭意研究した結果、本発明における1-ヒドロキシ-2-ナフチル基を母核として導入した

ヒドロキシリボキサン酸誘導体がかかる目的を達成できること、即ち5-リボキシゲナーゼ、あるいは5-リボキシゲナーゼと12-リボキシゲナーゼを伴に阻害することを見出し、本発明に到達したものである。

<発明の構成及び効果>

即ち本発明は、下記式 [I]



式中、Rは水素原子、1～3個のC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキルオキシ基、フェニル基、トリハロメチル基、またはハロゲン原子を表わす。

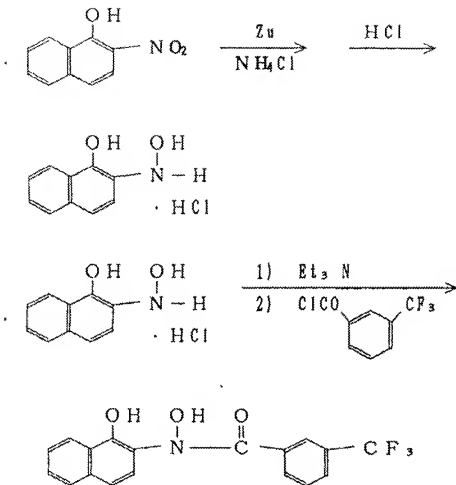
で表わされるヒドロキサム酸誘導体である。

上記式〔I〕で表わされるヒドロキサム酸誘導体において、Rが1～3個のC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキルオキシ基を表わす場合にはアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基などを挙げることができるが、好ましくはメチル基を挙げることができる。Rがフェニル基を表わす場合は、非置換のフェニル基、置換のフェニル基、好ましくは非置換のフェニル基を挙げることができる。Rがトリハロメチル基を表わす場合はトリフルオロメチル基が好ましいものとして挙げることができる。ま

たRがハロゲン原子を表わす場合には臭素、塩素あるいはフッ素原子を挙げることができるがフッ素原子が好ましい。本発明において5-リボキシゲナーゼおよび12-リボキシゲナーゼをともに阻害する化合物を目的な化合物として取り上げる場合には、Rとしては水素原子あるいはm-トリフルオロメチル基を特に好ましいものとして挙げることができる。

20 本発明におけるヒドロキサム酸誘導体は本発明者らが別途提案した方法（特願平1-239460号明細書）により例えばチャート1に示したルートにより合成される。

(チャート1)



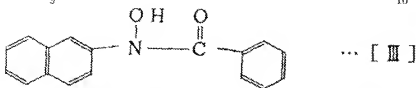
本発明のヒドロキサム酸誘導体の具体例としては、例えば以下の化合物が例示される。

- (1) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ベンズアミド
- (2) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド
- (3) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド
- (4) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-クロロベンズアミド
- (5) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-クロロベンズアミド
- (6) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-フルオロベンズアミド
- (7) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミド
- (8) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フェニルベンズアミド

- (9) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-メトキシベンズアミド
  - (10) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-メトキシベンズアミド
  - (11) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4-ジメトキシベンズアミド
  - (12) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミド
- かくして得られた本発明におけるヒドロキサム酸誘導体は、5-リボキシゲナーゼあるいは5-リボキシゲナーゼと12-リボキシゲナーゼをともに阻害する活性を有していることが確認された。

従って本発明化合物は気管支喘息、鼻アレルギー、アレルギー性眼炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患や浮腫、虚血性疾患、高血圧症、虚血性脳障害等の循環器系疾患あるいは乾癬等の疾病の治療または予防、ウイルス性の疾病の治療または予防に有用である。

一方、下記式 (II)



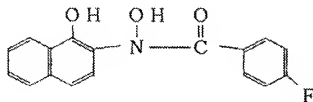
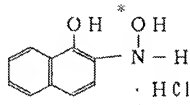
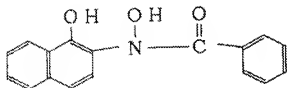
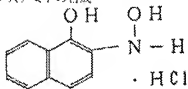
で表わされる化合物を本発明の化合物と同時に評価した結果、以下の実施例に示すように $10^{-5}$ Mで全くリボシゲナーゼ阻害活性を示さなかったことから、本発明における化合物の $10^{-5}$ Mにおける活性発現にはナフタレン環上の1位の水素基が必要であることを示唆するものである。

#### <実施例>

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

#### 実施例1

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ベンズアミドの合成



4-フルオロベンゾイルクロリド1.27g (8.0mmol)とDMF627 $\mu$ l (8.0mmol)の20ml塩化メチレンを1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩2.0g (9.4mmol)とトリエチルアミン2.6ml (19mmol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (6ml)の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で6時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6:1→4:1) に供し、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ベンズアミド680mg (52%)を得た。

\* ベンゾイルクロリド660mg (4.7mmol)とDMF360 $\mu$ l (4.7mmol)の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.99g (9.4mmol)とトリエチルアミン2.1ml (15mmol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (10ml)の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で6時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6:1→4:1) に供し、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ベンズアミド680mg (52%)を得た。

NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) ;

20 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25-8.01 (9H, m),  
8.13 (1H, br, s), 8.45 (1H, m),  
9.65 (1H, br, s).

#### 実施例2

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミドの合成

ンゼン-クロロホルムで再結晶を繰り返す、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミド642mg (27%)を得た。

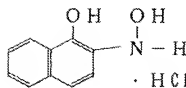
NMR ( $\delta$  ppm, 重アセトン) ;

7.0-8.2 (1H, m), 8.3 (1H, m).

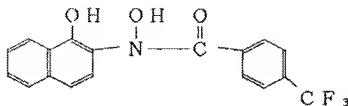
#### 実施例3

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミドの合成

11



12



4-フルオロベンゾイルクロリド1.7g (8.0mmol)とDMEF50  $\mu$ l (8.0mmol)の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩2.0g (9.4mmol)とトリエチルアミン2.6ml (19mmol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (6ml)の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で7時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をベ\*

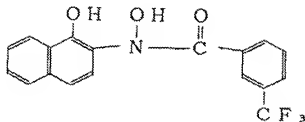
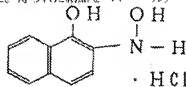
\*ベンゼン-酢酸エチルで再結晶を繰り返す、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロメチルベンズアミド468mg (17%)を得た。

NMR ( $\delta$  ppm, 重アセトン) :

7.0-8.2 (m, 11H), 8.4 (m, 1H) .

実施例4

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミドの合成



3-トリフルオロベンゾイルクロリド1.48g (7.1mmol)とDMF550  $\mu$ l (7.1mmol)のml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩2.0g (9.4mmol)とトリエチルアミン2.1ml (15mmol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (6ml)の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で7時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。次いで得られた結晶をベンゼン-ヘキサンで再結晶を繰り返す、目的

物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-フルオロメチルベンズアミド800mg (49%)を得た。

NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) :

7.15 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.2-8.0 (m, 6H) ,

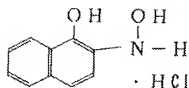
8.0-8.3 (m, 3H), 8.45 (m, 1H) ,

9.28 (br, s, 1H) .

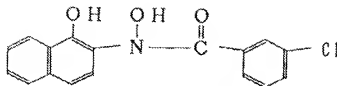
実施例5

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-クロロベンズアミドの合成

13



14



3-クロロ安息香酸736mg (4.7mmol) とDMF360μℓ (4.7mmol) の20ml塩化メチレン溶液にオキサリルクロリド870μℓ (10mmol) を0℃で加え、そのまま2時間攪拌した。この混合物を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.99g (9.4mmol) とトリエチルアミン2.1ml (15mmol) のテトラヒドロフラン (30ml) と水 (10ml) の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で6時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減\*

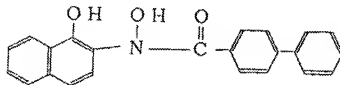
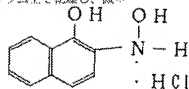
\* 圧下溶媒を留去した。得られたものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-クロロベンズアミド520mg (35%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) ;

7.0~8.2 (11H, m), 8.3 (1H, m),

実施例6

20 N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フェニル-N-ベンズアミドの合成



4-フェニルカルボニルクロリド500mg (2.31mmol) とDMF179μℓ (2.31mmol) の25ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩977mg (4.63mmol) とトリエチルアミン1.03ml (7.4mmol) のテトラヒドロフラン (25ml) と水 (5ml) の溶液に0℃で加えた。室温で2時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に対

し再結晶 (ベンゼン) を行い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フェニル-N-ベンズアミド370mg (47%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) ;

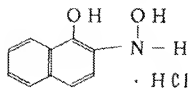
7.4~8.1 (15H, m), 8.35 (1H, m),

10.49 (1H, br, s),

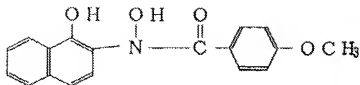
実施例7

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-メトキシベンズアミドの合成

15



16



パーメトキシベンゾイルクロリド1.09g (6.3mmol) と DMF 494  $\mu$  l (6.3mmol) の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.50g (7.09mmol) とトリエチルアミン3.98ml (28.6mmol) のテトラヒドロフラン (30ml) と水 (6ml) の溶液に0℃で加えた。室温で12時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残液に対し再結晶 (ベンゼン) を行 \*

\*い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-メトキシベンズアミド1.20g (55%)を得た。

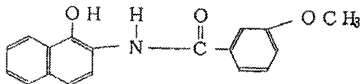
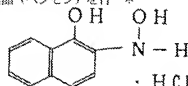
<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, 重アセトン)

3.95 (3H, s), 7.0-8.55 (11H, m),

10.3 (1H, s),

実施例8

20 N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-メトキシベンズアミドの合成



11-メトキシベンゾイルクロリド1.09g (6.3mmol) と DMF 494  $\mu$  l (6.3mmol) の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.50g (7.09mmol) とトリエチルアミン3.98ml (28.6mmol) のテトラヒドロフラン (30ml) と水 (6ml) の溶液に0℃で加えた。室温で12時間攪拌後反応混合物を塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残液に対し、再結

晶 (ベンゼン) を行い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-メトキシベンズアミド1.15g (53%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, Acetone-d<sub>6</sub>)

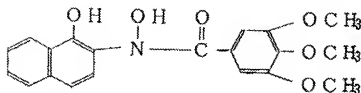
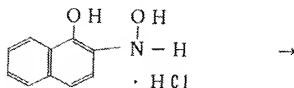
3.89 (3H, s), 7.1-8.0 (10H, m),

8.28-8.50 (1H, m), 10.1 (1H, s),

実施例9

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの合成





3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド1.47g (6.3mmol)とDMF494 $\mu$ l (6.3mmol)の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.50g (7.09mmol)とトリエチルアミン2.47ml (17.7mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)と水(6ml)の溶液に0℃で加えた。室温で12時間攪拌後反応混合物を塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に対し、再結晶(ベンゼン)を行い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミド1.57g (60%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, 重アセトン)

3.83 (3H, s), 3.93 (6H, s),  
7.3~7.6 (8H, m), 7.7~7.92 (1H, m),  
8.3~7.48 (1H, m).

#### 実施例10

ヒト全血でのリボキシゲナーゼ産生抑制活性の評価

投薬していない健康人のヘパリン処理静脈血1mlに第1表中に記載の各化合物のDMSO溶液1 $\mu$ lを加え(final 10<sup>-6</sup>M)、37℃で5分間処理した後、A23187のDMSO溶液5 $\mu$ lを加え(final 25 $\mu$ M)、37℃で15分間処理し、水冷した。定価用内部標準物質として15-HETE100ngのDMSO溶液10 $\mu$ lを加えた後、アセトニトリル0.8mlを加え、生じた沈殿を遠心分離して除いた。上清中のLTB<sub>4</sub>、5-HETE、12-HETEのHPLC分離・定量し、結果をLTB<sub>4</sub>等の産生抑制率(%)として第1表に示した。

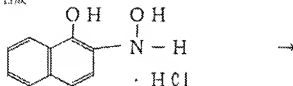
第1表

実施例番号 (化合物)	抑制率(%)		
	LTB <sub>4</sub>	5-HETE	12-HETE
1	91~100	89~100	75~88
2	87	84	-2
3	77	69	-30
4	84	75	53

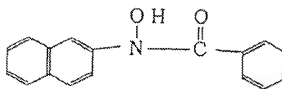
実施例番号 (化合物)	抑制率(%)		
	LTB <sub>4</sub>	5-HETE	12-HETE
6	15	-	-
参考例1	-28	-11	-12

#### 参考例1

20 N-ヒドロキシ-N-(2-ナフチル)ベンズアミドの合成



30



ベンゾイルクロリド980mg (7.0mmol)とDMF540 $\mu$ l (7.0mmol)の30ml塩化メチレン溶液を2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩2.0g (10.3mmol)とトリエチルアミン2.6ml (19mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)と水(6ml)の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で4時間攪拌後反応混合物を塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣からベンゼンにて再結晶を繰り返した後に目的物であるN-ヒドロキシ-N-(2-ナフチル)ベンズアミドを374mg (20%)得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>):

7.4~7.6 (6H, m), 7.8~7.85 (3H, m),  
7.92 (2H, m), 8.0 (1H, br, s),  
8.34 (1H, d, J=2.0Hz),

40

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 平3-101650 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>8</sup>, DB名)

G07C 259/10

A61K 31/165

CA (STN)

REGISTRY (STN)